

# KUVAN: è realmente efficace e sicuro ? (3/3)

Terza ed ultima parte della traduzione di una serie di articoli che affrontano aspetti interessanti relativi alla sicurezza e all'efficacia del farmaco Kuvan .

Nel numero di primavera del notiziario on-line **PKUNews** E' stato pubblicato un editoriale (a firma dei dottori Richard Kronmal e Larry Sasich), dal titolo **Sulla controversia scaturita dagli articoli pubblicati sul notiziario PKUNews** nel quale si ponevano dei dubbi sulla bontà della scelta della FDA di approvare il Kuvan per il trattamento della PKU, partendo da due principali premesse:

- Nessuna prova clinica sul Kuvan ha dimostrato che le funzionalità neurologiche sono protette durante l'uso, sia con una dieta ben controllata, sia quando si usa nei soggetti con un cattivo o senza alcun controllo dietetico, o quando si usa per *liberalizzare* la dieta;
- le prove cliniche del Kuvan non sono state abbastanza ampie e il follow-up troppo breve per testare la sicurezza del Kuvan sul lungo termine.



L'editoriale ha ricevuto molti commenti positivi, ma anche delle critiche su PKU Listserver e, più ovviamente, dalla BioMarin, la casa farmaceutica produttrice del Kuvan, attraverso un documento di 16 pagine inviato a clinici interessati alla PKU, ad alcune famiglie e altri soggetti attraverso gli Stati Uniti.

Secondo gli autori, nessuna delle critiche produce dati che contraddicono le due principali questioni sollevate. Alcune critiche, effettive, meritano considerazioni più appropriate.

## E' sufficiente mostrare un abbassamento del livello di PHE nel sangue ?

La BioMarin, nel documento di critica, argomenta che il livello di Phe nel sangue é internazionalmente riconosciuto come una misura del trattamento della PKU e *per questo é un corretto marker da utilizzare nei test clinici del Kuvan*. Superficialmente questa considerazione sembra logica, ma gli autori non accettano che abbassare di livelli di phe nel sangue sia una prova sufficiente dell'efficacia del Kuvan nel prevenire i problemi neurologici associati con una PKU non adeguatamente trattata.

L'argomentazione che giustifica il livello di phe nel sangue quale marker per gli studi della BioMarin é basata su molti studi pubblicati che mostrano che alti livelli di phe nel sangue sono associati a risultati

deludenti nei test neurocognitivi. Inoltre la BioMarin afferma anche che il buon esito di una dieta controllata é oggi valutata attraverso la misura del livello di phe nel sangue.

Per comprendere perché il livello di phe nel sangue non é un marker soddisfacente per valutare l'efficacia del Kuvan, é sufficiente guardare ai risultati dello studio **National Collaborative Study of Children Treated for PKU** (1967-1983). Quando lo studio fu avviato, la pratica comune suggeriva di far terminare la dieta tra i 3 e i 6 anni di vita, giustificando ciò con il fatto che gli effetti dannosi di alti livelli di phe nel sangue si verificano durante la fase di sviluppo del cervello e questo può ritenersi concluso, appunto, tra i 3 e i 6 anni.

Inoltre, esistevano degli studi che, dimostravano come a breve termine, l'IQ era non soggetto a particolari influenze fermando la dieta e che i genitori riportavano miglioramenti nel comportamento e nella maturità nei loro bambini fuori dieta.

Contro queste teorie, nel 1967, un gruppo di ricercatori, guidati dal Dott. Richard Koch, avviò lo studio **National Collaborative Study**, su 216 bambini con PKU, utilizzando come *controllo*, 228 loro fratelli.

Uno degli scopi principali era quello di comparare l'intelligenza (misurata attraverso l'IQ) e gli altri comportamenti conseguibili dai bambini PKU rispetto ai fratelli non-PKU. La scoperta chiave di questo studio fu che i risultati peggiori erano fortemente legati all'età alla quale era stato interrotto il controllo dietetico, in altre parole, prima era stata abbandonata la dieta, peggiori erano i risultati.

Questa scoperta impressionante contraddisse la teoria sullo sviluppo del cervello che aveva portato alla pratica comune di terminare prima la dieta. Nei soggetti che avevano interrotto la dieta, in ognuna delle prove sulle funzionalità cognitive e comportamentali, si ottenevano risultati peggiori rispetto ai loro fratelli.

Comunque, per bambini PKU che avevano mantenuto un adeguato controllo dietetico (definito da questo studio come livelli di phe inferiore a 15 mg/dl per tutto il follow-up) le performance erano buone, o migliori, di quelle dei loro fratelli! Non c'era alcuna prova fra quelli con un buon controllo che il livello di phe nel sangue influenzasse i risultati dei test. Attualmente lo standard per buon controllo dietetico prevede di mantenere il livello di phe tra 2 e 6 mg/dl, in quanto i risultati clinici sostengono i benefici di tenere i livelli entro questo intervallo, almeno per bambini e non c'è evidenza, nella letteratura medica, che in bambini con questi livelli medi ci siano problemi cognitivi o al sistema neurologico, ma anzi, ci sono importanti prove che giustificano la teoria che i bambini PKU con un buon controllo dietetico abbiano uno sviluppo completamente normalmente. Lo studio mostra chiaramente che bassi livelli di phe nel sangue dovuti ad una dieta controllata, proteggono il cervello.

**Non c'è alcuna prova che bassi livelli di phe dovuti all'utilizzo del Kuvan portano allo stesso risultato.**

E' stato solo mostrato che é possibile ottenere un abbassamento dei valori di phe nel sangue per un breve periodo usando il Kuvan, ma non che questo comporti bassi valori di phe nel sangue nel lungo periodo o che questo assicuri una adeguata protezione del cervello. Un recente report di studi sugli effetti dei livelli di phe nel sangue sulle performance neurologiche ha mostrato che, per i soggetti con un inadeguato controllo, c'è una relazione tra i livelli di phe nel sangue e le caratteristiche neurologiche, anche se questa relazione é debole, con meno del 10% di variazione dell'IQ legata ai livelli di phe nel sangue di bambini trattati sin dall'infanzia. Ovvero, il livello di phe nel sangue non premette di predire accuratamente l'IQ, e quindi non é un marker adatto per uno studio di ricerca mirato a determinare l'efficacia di un trattamento nel prevenire danni al sistema neurocognitivo.

Il dott. Koch ed i suoi colleghi, sono convinti che *dall'osservazione di entrambi i risultati e dal principio fisiologico che le condizioni neurologiche negative probabilmente sono dovute alle concentrazioni di*

*fenilalanina nel SNC (sistema nervoso centrale), che la raccomandazione basata sui livelli di fenilalanina nel cervello è più importante delle misurazioni basate sul sangue*'. **Quindi, mentre il livello di phe nel sangue è importante per sapere se il livello si mantiene intorno al valore medio di 6 mg/dl, è di limitata importanza per valutare gli effetti reali, per livelli prossimi all'intervallo consentito.** Non ci sono studi pubblicati che mostrano che il Kuvan mantiene o abbassa il livello di phe nel cervello e anche, dove l'uso di Kuvan è usato per liberalizzare la dieta, c'è nessuno dato clinico che mostri che i livelli di phe nel cervello siano mantenuti ai livelli precedenti la liberalizzazione. Queste informazioni sarebbero molto utili per stimare l'efficacia nel tempo del Kuvan per il trattamento di PKU.

## **Dove sono gli altri dati di controllo ?**

Nel documento con cui la BioMarin rigetta le critiche, si ricorda, che nei test clinici eseguiti, c'erano un gran numero di partecipanti (579). La verità è che più di 425 di questi partecipanti hanno assunto il farmaco per soli 8 giorni, al fine di valutare se fossero o no responsivi al Kuvan. I restanti sono stati sottoposti a prove cliniche che sono durate dalle 10 alle 22 settimane. Negli articoli precedenti è stata già evidenziata l'insufficienza dei dati di sicurezza dei test della BioMarin e la completa assenza di dati sulla sicurezza nel lungo termine.

E' stato evidenziato anche che c'erano degli effetti collaterali osservati nelle prove cliniche del Kuvan che destavano preoccupazioni, specialmente la **neutropenia**, che potrebbe indurre una maggiore sensibilità alle infezioni gravi (o a più infezioni severe). Le prove cliniche della BioMarin sono state troppo brevi e poco ampie per stimare quanto siano rilevanti questi effetti collaterali connessi anche all'uso di Kuvan. Nel documento di replica la BioMarin scrive che *è un significativo insieme di dati suggerisce che il 6R-BH4 (Kuvan) può essere usato per controllare livelli di phe nel sangue senza significativi eventi avversi*'. Altri hanno suggerito che esistono molteplici dati sulla sicurezza della BH4 (il principio attivo del Kuvan) per il suo uso in Europa e la BioMarin cita specificamente per l'uso nel trattamento dei casi di deficit da BH4, un singolo studio. Lo studio citato riporta i dati di 1919 bambini affetti da PKU, in vari Paesi europei, che hanno assunto un'unica dose di BH4, allo scopo di determinarne la loro sensibilità. Chiaramente, un solo giorno di utilizzo di BH4 ha un minimo o nessun valore per determinare la sicurezza.

In effetti, nessuno ha mai usato la BH4 per la PKU prima del 1999 e da allora in poi, i numeri (soprattutto in Europa) sono molto modesti ed i risultati hanno un mero valore aneddótico. Nessun test clinico controllato è mai stato eseguito, oltre a quelli compiuti dalla BioMarin.

Ancora, l'esperienza di oltre 20 anni di trattamento del deficit da BH4 è estremamente limitata perché questa malattia è molto rara e provoca seri problemi neurologici ed altro, nonostante il trattamento; quindi è praticamente impossibile determinare se la BH4 provochi danno. Inoltre la BH4 è utilizzata in piccole dosi (3-10 mg/kg, non i 20 mg/kg del dosaggio tipico del Kuvan) e bambini affetti da PKU non presentano deficit da BH4. Similmente, le altre esperienze di utilizzo della BH4 nel trattamento di altre condizioni mediche che la BioMarin cita negli adulti (come il Parkinson) non è molto utile per determinare la sicurezza specialmente nei bambini o per lunghi periodi di utilizzo.

## **I soggetti responsivi continuano ad essere responsivi ?**

Negli articoli precedenti, gli autori avevano espresso la preoccupazione sulla limitata ampiezza temporale dei test che non permette di stabilire se la risposta al Kuvan sia mantenuta anche nel

lungo periodo. Secondo la BioMarin non esiste letteratura medica che lasci supporre che il Kuvan perda efficacia nel tempo. Nonostante una vasta ricerca nella letteratura di riferimento, non si è riusciti a trovare nessuno studio che mostri che, a lungo termine, la sensibilità alla BH4 sia mantenuta in tutti i bambini. Un report del 2002 nel quale è riportato il caso di tre neonati con iperfenilalaninemia non a dieta, inizialmente responsivi alla BH4, conclude che *è anche un test di carico positivo della BH4 è non suggerisce una fenilchetonuria BH4-responsiva nel lungo termine. E' ancora poco chiaro perché livelli di phe stavano aumentando nei nostri pazienti inizialmente BH4-responsivi ed nonostante il trattamento di BH4 in corso*'.

## Una dose giornaliera è sufficiente ?

La BioMarin ha convinto la FDA che una dose giornaliera è sufficiente per tenere sotto controllo la phe, anche se i dati presentati sono insufficienti a giustificare questa raccomandazione, non solo per il limitato numero di pazienti, ma anche perché 4 dei 12 pazienti non erano responsivi al Kuvan, e quindi i loro dati sono irrilevanti ed anzi portano potenzialmente ad una deviazione significativa nelle conclusioni dello studio.

Inoltre, dei dati forniti alla FDA relativi a 5 pazienti (gli altri dati inesplicabilmente non sono riportati), 4 stavano consumando quantità molto elevate di phe (mediamente intorno ai 3500 mg) ed erano probabilmente casi di iperfenilalaninemia o pazienti non a dieta. Solo 1 soggetto di studio aveva livelli di phe nella media di una PKU classica. Dobbiamo quindi considerare che la stabilità nel tempo della phe nel sangue indicata, si riferisca alla maggioranza di questi individui e dobbiamo chiederci se la stessa stabilità dichiarata per la dose giornaliera del Kuvan realmente riflette quello che accadrebbe per soggetti con PKU classica o con un buon controllo della dieta. Inoltre **i test del sangue sono stati eseguiti prima dei pasti e non dopo**. Cosa sarebbe successo ai livelli di phe nel sangue se i soggetti avessero consumato una quantità di phe molto più alta con il pasto, come nel caso di soggetti a dieta *libera* (ai pazienti è stato detto di mantenere il proprio regime dietetico), e se i prelievi di sangue fossero stati presi dopo i pasti e non prima ? Occorre chiedersi la ragione per la quale alcuni risultati sono stati omessi. Sono state dimostrate delle variazioni oltre le 24 ore come dichiarato ? Una sola dose giornaliera riesce realmente a tenere bassi i livelli di phe, come indicato ? cosa succede nei soggetti PKU classici sotto Kuvan, per i quali i livelli di phe nel sangue sono naturalmente meno stabili che per altre forme più miti di PKU ?

Non è chiaro perché la FDA segua l'interpretazione data dalla BioMarin degli studi (*una sola dose di Kuvan mantiene il livello di phe stabile per oltre 24 ore*) quando, negli stessi report della FDA viene evidenziata una sostanziale variabilità basata sulle statistiche riportate, così come la mancanza di dati.

Ancora, nel rapporto della FDA, i dati della farmacocinetica (dati sul farmaco o i suoi sottoprodotti nel sangue nel tempo) mostrano per il Kuvan un tempo di *dimezzamento* di approssimativamente solo 6-7 ore in soggetti PKU. L'idea di una sola dose giornaliera non sembra coerente con i dati particolareggiati della farmacocinetica, mentre aggiungono nuove questioni sulle conclusioni degli studi di dosaggio. Maggiori e più ampi dati sono necessari per determinare le raccomandazioni di dosaggio.

## Quali sono gli studi aggiuntivi necessari sul Kuvan ?

Il dott. Richard Koch, in una nota su questo problema, dichiara che il Kuvan può essere utile nel

trattamento di soggetti PKU con scarso controllo o fuori dieta: questa sembra essere l'indicazione più appropriata per il Kuvan. Ci sono dati scientifici che mostrano che certe circostanze possono comportare problemi neurologici e psicologici spesso seri. Se l'uso del Kuvan potesse far diminuire o eliminare questi problemi, sarebbe un buon risultato. Sfortunatamente non ci sono studi che mostrano che il Kuvan permetta questi risultati. Questo offre una buona opportunità alla BioMarin per uno studio che, se correttamente pianificato e condotto, potrebbe fornire i dati dell'efficacia e della sicurezza, sul lungo termine e risolvere le preoccupazione evidenziate in questi articoli.

Leggi la [prima parte](#) o la [seconda parte](#)

Fonte: [National PKU News](#)

[biomarin](#), [farmaci](#), [kuvan](#), [ricerca](#), [sicurezza](#)

From:

<http://pkuinfo.it/> - **PKUInfo**

Permanent link:

[http://pkuinfo.it/news/kuvan\\_efficace\\_sicuro\\_3](http://pkuinfo.it/news/kuvan_efficace_sicuro_3)

Last update: **2014/02/18 12:16**

